

Received: 2006.05.23
Accepted: 2006.11.09
Published: 2006.12.05

Selen, a choroby układu sercowo-naczyniowego – wybrane zagadnienia

Selenium and cardiovascular disease: Selected issues

Paweł Zagrodzki^{1,2}, Paulina Łaszczyk¹

¹ Zakład Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

² Zakład Fizykochemii Jądrowej Instytutu Fizyki Jądrowej PAN im. H. Niewodniczańskiego w Krakowie

Streszczenie

Artykuł przedstawia obecny stan wiedzy o roli selenu w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Omówiono poznane dotychczas mechanizmy działania Se w tym układzie, zaznaczając, że nie tłumaczą one wszystkich istotnych obserwacji i dlatego zagadnienie to wymaga podjęcia dalszych badań.

Następnie dokonano przeglądu wyników badań klinicznych, epidemiologicznych i eksperymentalnych, poświęconych zależności między progresją chorób układu sercowo-naczyniowego, a wskaźnikami zasobów selenowych pacjentów. Należy oczekiwać, że wyjaśnienie patofizjologicznych mechanizmów wpływu palenia tytoniu (jako jednego z klasycznych czynników ryzyka) na zasoby selenowe pacjentów może się przyczynić do lepszego zrozumienia rozwoju procesów chorobowych w układzie sercowo-naczyniowym.

Na podstawie wyników badań wykonanych na modelach zwierzęcych, omówiono rolę selenu w obronie antyoksydacyjnej mięśnia sercowego. Szczególną uwagę poświęcono kardiomiopatii rozstrzeniowej, znanej pod nazwą choroby Keshan, w przypadku której udowodniono, że selen stanowi czynnik środowiskowy, predysponujący do jej wystąpienia. Podobne objawy kardiomiopatii zaobserwowano również u pacjentów przewlekle żywionych pozajelitowo oraz u chorych z AIDS.

Słowa kluczowe:

miażdżyca tętnic • zawał serca • kardiomiopatia rozstrzeniowa • choroba sercowo-naczyniowa • selen

Summary

The paper presents current knowledge of the role of selenium in the development of cardiovascular system disease (CSD). Already known mechanisms of selenium action in the cardiovascular system are described, whilst underlining the fact that they do not explain all relevant observations and need to be clarified by more studies. Clinical, epidemiological, and experimental studies devoted to the relationship between the progression of CSD and selenium status indices are then reviewed. It could be expected that any explanation of the pathophysiological mechanisms of the influence of tobacco smoking (as one of the classical risk factors for CSD) on selenium status might help to bring about a better understanding of the progression of cardiovascular disorders. Based on studies conducted on animal models, the role of selenium in the antioxidant defense of cardiac muscle is described. Particular attention is paid to a dilated cardiomyopathy known as Keshan disease, for which it has been shown that selenium deficiency is an environmental factor predisposing to the onset of this disease. Similar symptoms of cardiomyopathy are also observed in patients on total parenteral nutrition and patients with AIDS.

Key words:

atherosclerosis • cardiac infarction • dilated cardiomyopathy • cardiovascular disease • selenium

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9922.pdf

Word count: 3518

Tables: –

Figures: –

References: 65

Adres autora: dr Paweł Zagrodzki, Zakład Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków; e-mail: Pawel.Zagrodzki@ifj.edu.pl

1. ROLA SELENU W ETIOLOGII MIAŻDŻYCY

Zmiany miażdżycowe, będące przyczyną poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, obejmują wiele procesów patofizjologicznych, zachodzących w ścianach naczyń krwionośnych. Do najważniejszych wśród nich należą: naciek komórek zapalnych, wzrost liczby komórek piankowatych, proliferacja komórek mięśni gładkich naczyń oraz zmiany zakrzepowe. Zaburzeniu ulegają interakcje między komórkami ściany naczyniowej, komórkami krwi i lipoproteinami występującymi w osoczu. Jednocześnie enzymy syntetyzowane w ścianach naczyń, takie jak oksydaza NADPH, oksydaza ksantynowa, cyklooksygenaza oraz syntaza tlenu azotu, katalizują wiele reakcji generujących znaczne ilości reaktywnych form tlenu (RFT), a związki te, wykazując dużą aktywność oksydacyjną, dalej modyfikują pierwotne miejsce uszkodzenia miażdżycowego. Odbywa się to przez zaburzenie przepuszczalności śródbłonna, zwiększenie retencji elementów komórkowych i lipoprotein pod śródbłonkiem, oraz wiele innych niekorzystnych procesów pogłębiających dysfunkcję łożyska naczyniowego [49].

Różne izoformy selenoenzymu – peroksydazy glutationowej (GSHPx) – należą do ważniejszych elementów obrony antyoksydacyjnej w układzie sercowo-naczyniowym. GSHPx katalizuje reakcje redukcji wielu RFT, np. nadtlenku wodoru, anionu nadtlenoazotynowego, oraz wodoronadtlenków organicznych [20]. Wzrost aktywności enzymu w osoczu, a także w innych częściach składowych krwi i w różnych tkankach, może nastąpić wskutek suplementacji selenem, który wbudowuje się podczas translacji, w postaci selenocysteiny, do centrum katalitycznego enzymu. Dodatnia korelacja między stężeniem selenu i aktywnością GSHPx, oznaczonymi w pełnej krwi, surowicy i erytrocytach, występuje przeważnie dla mniejszych stężeń selenu we krwi, natomiast przy większych stężeniach aktywność GSHPx zmierza do *plateau* [35].

GSHPx hamuje fosfolipazę A₂, wpływając na ograniczenie procesu uwalniania kwasu arachidonowego (prekursora eikozanoidów) z plazmatycznych błon fosfolipidowych. W sarkolemnie kardiomiocytów, płytkach krwi i komórkach śródbłonna naczyniowego, różne izoformy GSHPx katalizują przemianę hydroperoksyekozatetraenów (HPETE) do hydroksyekozatetraenów (HETE), a nadtlenki lipidów redukują do odpowiednich alkoholi. Jak wielokrotnie wykazano, 12-HPETE oraz inne nadtlenki lipidów hamują syntezę prostacykliny oraz aktywują jądrowy czynnik transkrypcyjny (NF-κB), co skutkuje:

1) zaburzeniem równowagi między prostacykliną (silnie przeciwdziałającą agregacji płytek krwi) i tromboksanem A₂ (który powoduje skurcz naczyń i agregację płytek oraz inicjuje procesy zakrzepowe),

2) potęgowaniem przez NF-κB prozapalnej reakcji śródbłonna,

3) wystąpieniem nieprawidłowości elektrofizjologicznych i mechanicznych.

Dzięki reakcjom katalizowanym przez GSHPx procesy te są hamowane, przy jednoczesnej aktywacji szlaku cyklooksygenazy, którego produktem jest m.in. prostacyklina. Zmianom tym towarzyszy zahamowanie syntezy leukotrienów w szlaku lipoksygenazy. Sugerowany jest także udział GSHPx w ochronie dehydrogenazy prostaglandynowej, odgrywającej zasadniczą rolę w degradacji prostaglandyn [12]. Nowsze badania wskazują, że działanie Se w układzie sercowo-naczyniowym może obejmować także ochronę LDL przed działaniem utleniaczy, interakcję z alfa-tokoferolem, detoksykację metali ciężkich, oraz wpływ na metabolizm homocysteiny i tkankową insulino-wrażliwość [30].

Ochrona frakcji LDL cholesterolu przed modyfikacją tlenową wynika z właściwości antyoksydacyjnych zarówno GSHPx, jak i innych selenoenzymów obecnych w osoczu, np. bogatego w reszty selenocysteinowe selenobiałka P, które ma zdolność wiązania się ze śródbłonkiem [20]. Jak zaznaczono wcześniej, GSHPx może redukować anion nadtlenoazotynowy [48] (uważany za najsilniejszy stimulator peroksydacji lipidów w ścianie naczyń [49]) oraz inne substancje utleniające LDL. Ponadto, jedna z sześciu znanych obecnie izoform GSHPx – peroksydaza glutationowa nadtlenków fosfolipidów (phGSHPx) – redukuje niektóre produkty utleniania LDL [54]. Izoforma ta ma zdolność metabolizowania oksydowanych fosfolipidów w LDL, w tym wodoronadtlenku fosfatydylocholine, który nie jest substratem klasycznej GSHPx. phGSHPx przejawia również aktywność w stosunku do wodoronadtlenków cholesterolu i jego estrów oraz wielu innych oksysteroli. Tang i wsp. wykazali w badaniach na szczurach, że aktywność antyoksydacyjna selenoenzymów hamuje apoptozę indukowaną przez oksysterole w komórkach mięśni gładkich naczyń [52].

Miedzy phGSHPx i alfa-tokoferolem zawartym w LDL występuje działanie synergistyczne. Hydrofobowy rdzeń błon fosfolipidowych jest niedostępny dla phGSHPx, i dlatego enzym nie może reagować bezpośrednio wewnątrz tych błon. Rolę przeciwutleniacza spełnia wówczas, dobrze rozpuszczalny w lipidach alfa-tokoferol, który usuwa wolne rodniki lipidowe, tworząc jednocześnie wodoronadtlenki, redukowane następnie przez phGSHPx [44].

Hiperhomocysteinemia towarzysząca zaburzeniom licznych procesów metabolicznych, jest nowo poznany niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczy-

niowych, o etiologii miażdżycowej. Zwiększone stężenie homocysteiny, aminokwasu siarkowego, który powstaje wskutek demetylacji egzogennej metioniny, wywiera cytotoksyczne działanie na śródbłonek naczyń krwionośnych w przebiegu stresu oksydacyjnego [38]. Zasadniczą rolę odgrywa w tym mechanizmie nadtlenek wodoru wydzielany w reakcji autoutleniania homocysteiny do homocystyny. Antyutleniaczem enzymatycznym inaktywującym nadtlenek wodoru jest, oprócz katalazy, także GSHPx [49]. Regulacyjny wpływ związków selenu na metabolizm homocysteiny jest jednak bardziej złożony i obejmuje także antagonizm kompetycyjny na szlaku przemian tego aminokwasu, ponieważ selenohomocysteina podlega analogicznym reakcjom jak homocysteina w cyklu metioninowym, katalizowanym przez te same enzymy (choć w odróżnieniu od analogu siarkowego, selenohomocysteina nie może być remetylowana do selenometioniny) [12].

2. SELEN A CHOROBA WIEŃCOWA

2.1. Stężenie selenu we krwi a choroba naczyń wieńcowych

W ostatnim ćwierćwieczu badano ze szczególną uwagą rolę selenu w powstaniu i przebiegu choroby wieńcowej. W wielu badaniach klinicznych, epidemiologicznych i eksperymentalnych wykazano zmienną statystycznie, odwrotną zależność między progresją zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u ludzi i zwierząt, oraz częstością incydentów wieńcowych, a stężeniem selenu we krwi i jego zawartością w środowisku [1,22,32,37,45,62]. Poczynione obserwacje wykazały, że osoby ze stężeniem Se w surowicy mniejszym od 45 µg/l należą do grupy z podwyższonym ryzykiem choroby wieńcowej [45].

Powyższa zależność może odpowiadać zdolności selenoenzymów do zapobiegania procesom miażdżycowym w naczyniach, zgodnie z mechanizmami przedstawionymi w rozdz. 1. Może ona jednak nie mieć charakteru przyczynowo-skutkowego i odzwierciedlać jedynie związek między ilością spożytego selenu a czynnikami ściślejszymi z rozwojem choroby wieńcowej. Nie jest też całkiem pewne, czy obniżenie zasobów selenowych stanowi czynnik etiologiczny, czy raczej skutek biochemiczny – występującej choroby, uzależnionej przede wszystkim od klasycznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, zwyczaje żywieniowe albo nałóg palenia papierosów [34,45].

Palenie tytoniu zwiększa stężenie toksyn organicznych, metali ciężkich oraz RFT w ustroju. Czynniki te pogarszają funkcję śródbłonna naczyń. Składniki metaliczne dymu tytoniowego mogą dodatkowo indukować oksydację według mechanizmu metalozależnego. Wielu autorów wykazało, że związki selenu zmniejszają toksyczność metali ciężkich tworząc bierne chemicznie połączenia, a także modyfikując ich rozmieszczenie na poziomie narządowym oraz komórkowym. Na tej podstawie wydaje się uzasadnione, że małe stężenie selenu w organizmie może wzmagać szkodliwe działanie dymu tytoniowego. Jeżeli, jak sugerują autorzy cytowanych wyżej prac, związki selenu chronią przed rozwojem choroby wieńcowej, a palenie papierosów i obniżenie zasobów selenowych są współwystępującymi czynnikami ryzyka tej choroby, to wyjaśnienie patofizjo-

logicznych mechanizmów wpływu palenia tytoniu na zasoby selenowe pacjentów będzie użyteczne w zrozumieniu etiologii choroby niedokrwiennej serca [11].

Znane są jednak duże kohortowe badania prospektywne, których wyniki nie potwierdziły wcześniej opisanej zależności [56]. Niedawno, Yoshizawa i wsp. wykazali, że zasoby selenowe, oszacowane poprzez oznaczenie selenu w paznokciach stóp, nie mają związku z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej [63].

Przyczyn rozbieżności wyników upatrywać można w odmienności diety spożywanej przez różne populacje na świecie, w różnym stopniu zaawansowania procesu chorobowego i rodzaju prowadzonej terapii, a nawet w odmienności stosowanych kryteriów diagnostycznych. Ponadto należy uwzględnić, że przyczyny choroby wieńcowej są złożone, najczęściej wieloczynnikowe, co komplikuje wykazanie ochronnej roli selenu. Wreszcie, na powstanie sprzecznych wyników mogą wywierać pewien wpływ różnice metodyczne przeprowadzonych badań, np. dobór i liczebność badanych grup. W badaniach, w których nie znaleziono związku między zasobami selenowymi a ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej, stężenie Se we krwi było zazwyczaj wyższe aniżeli w badaniach wcześniej cytowanych. Warto przy tym zwrócić uwagę, że stężenie selenu w osoczu może ulec znaczącej zmianie jako część odpowiedzi ostrej fazy, i zjawisko to będzie dodatkowo utrudniać oszacowanie rzeczywistych zasobów selenowych pacjenta [36]. Stwierdzono bowiem, że mediatory współistniejącego procesu zapalnego, charakteryzując się dużą aktywnością oksydacyjną, mogą spowodować wystąpienie wybuchu tlenowego. Stężenie selenu w osoczu ulega w tym wypadku wyraźnemu obniżeniu, ponieważ jest on zużywany do syntezy enzymów o działaniu antyoksydacyjnym [57]. W tej sytuacji oznaczenie białka C-reaktywnego, będącego wskaźnikiem procesu zapalnego, powinno posłużyć do dokonania odpowiedniej korekty i ustalenia zasobów selenowych [36,47].

2.2. Wpływ zasobów selenowych na występowanie i ciężkość zawału serca

2.2.1. Selen a obrona antyoksydacyjna mięśnia sercowego

Wpływ niedoboru selenu na zakres i postać uszkodzeń mięśnia sercowego, spowodowanych niedokrwieniem i reperfużą, oraz na aktywność – w tych warunkach – tkankowego enzymatycznego układu obrony antyoksydacyjnej, oceniono w badaniach eksperymentalnych na modelu szczurzym. Charakterystyczne zmiany w ultrastrukturze miokardium były znacznie bardziej nasilone u zwierząt z niedoborem selenu w porównaniu ze zwierzętami o prawidłowych zasobach selenu i objawiały się jako: wyraźniejsza akumulacja chromatyny wokół brzegów jądra komórkowego, spadek stężenia glikogenu poniżej granicy wykrywalności, większe napełnienie mitochondriów, znacznie częstsza fragmentacja grzebieni mitochondrialnych. Miofibryle tworzyły swego rodzaju „skurczone wstęgi”, a sarkomery były w wielu miejscach przerwane. W grupie zwierząt z niedoborem selenu liczba mitochondriów o prawidłowej morfologii była zmiennie niższa, podczas gdy liczba uszkodzonych mitochondriów wyższa

w porównaniu z grupą kontrolną. Aktywność GSHPx we frakcji cytosolowej zmniejszyła się trzykrotnie, a we frakcji mitochondrialnej – ponad sześciokrotnie. Wyniki te potwierdzają hipotezę o zwiększonej podatności mięśnia sercowego na skutki reperfuzji po niedokrwieniu w sytuacji niedoboru selenu [55].

Inni autorzy zaobserwowali, że podwyższone stężenie selenu poprawia poniedokrwinną regenerację mięśnia sercowego, ogranicza arytmie indukowane reperfuzją, chroni składniki wysokoenergetyczne (np. glikogen) oraz redukuje uwalnianie sercowej kinazy kreatynowej i wytwarzanie mleczanów [42,53].

2.2.2. Selen a ryzyko wystąpienia zawału serca

Warte omówienia są w tym miejscu badania Koka i wsp., którzy porównali stężenia selenu w osoczu, erytrocytach i paznokciach stóp oraz aktywność GSHPx w erytrocytach u 84 pacjentów z ostrym zawałem serca oraz u 84 zdrowych osób tworzących grupę kontrolną. Średnie wartości stężeń selenu były mniejsze u osób chorych, przy czym różnice były istotne statystycznie dla wszystkich parametrów, z wyjątkiem stężeń w osoczu. Ryzyko zawału zwiększało się wraz ze spadkiem stężeń selenu. Trend ten nasilał się po skorygowaniu względem innych czynników ryzyka zawału serca. Aktywność peroksydazy glutationowej w erytrocytach była nieznacznie większa u osób chorych niż u osób z grupy kontrolnej, co może być uważane za adaptacyjną odpowiedź organizmu na zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu, które powstają zarówno podczas niedokrwienia, jak i reperfuzji. Ponieważ zawartość selenu w paznokciach odzwierciedla jego stężenie we krwi nawet sprzed roku, to otrzymane wyniki sugerują, że niedobór selenu był obecny u pacjentów na długo przed zawałem [21]. A zatem - pierwotnie (pod wpływem diety ubogiej w selen) lub wtórnie (na skutek wzmożonego stresu oksydacyjnego) obniżone stężenie selenu w organizmie może mieć znaczenie w patofizjologii choroby niedokrwiennej serca.

Zależność między stężeniem selenu we krwi, a ryzykiem ostrego zawału serca zbadano także w Nowej Zelandii – kraju, o stosunkowo małej zawartości selenu w glebie i dużej zachorowalności na chorobę wieńcową, co czyni go odpowiednim miejscem do przeprowadzania podobnych badań. Stwierdzono, że zarówno u mężczyzn jak i u kobiet po przebytym zawałe serca, stężenie selenu w pełnej krwi było niższe o prawie 6% w porównaniu z grupą kontrolną i była to różnica znamienna statystycznie. U osób ze stężeniem selenu w pełnej krwi poniżej 85 µg/l względne ryzyko wystąpienia zawału serca wynosiło 1,6 dla mężczyzn i 1,8 dla kobiet. Po skorygowaniu względem innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (i przy zachowaniu powyższego kryterium stężenia selenu) uzyskano kilkukrotny wzrost tych wartości w grupach palących kobiet i mężczyzn [3].

Podobne wyniki uzyskano w Danii, gdzie przebadano grupę ponad 3000 mężczyzn w wieku 53–74 lat, u których nie zaobserwowano w przeszłości żadnych objawów choroby wieńcowej. W ciągu trzyletniej obserwacji, u 107 mężczyzn wystąpił zawał mięśnia sercowego (w tym 25 przypadków śmiertelnych). U osób o stężeniu selenu w surowicy niż-

szym lub równym 79 µg/l (1 µmol/l), ryzyko wystąpienia niedokrwiennej choroby serca było wyższe o 70% w porównaniu do reszty badanych. Zależności tej nie udało się jednak powiązać z głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby w wielowymiarowym modelu regresji logitowej [51].

W wielośrodkowym, kliniczno-kontrolnym badaniu EURAMIC, przeprowadzonym w 10 krajach europejskich i w Izraelu, obejmującym ponad 1400 uczestników, oceniono związek między zawartością selenu w paznokciach stóp, a ryzykiem wystąpienia ostrego zawału serca. Po ujednoliceniu danych pod względem wieku, palenia tytoniu i kraju, wykazano słabą – ale znamieną statystycznie – zależność tylko w Niemczech, gdzie zawartość selenu w paznokciach była najmniejsza wśród wszystkich krajów uczestniczących w tych badaniach. Stwierdzono, że selen nie jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca w zakresach stężeń w jakich występują we krwi mieszkańców w znacznej części Europy [18].

Związek stężenia selenu w osoczu z ryzykiem wystąpienia zawału serca badano również wśród lekarzy w Stanach Zjednoczonych w pięcioletnich badaniach prospektywnych. Wyniki oparto na 251 udokumentowanych przypadkach zawału i takiej samej liczbie osób zdrowych, dobranych ze względu na wiek, palenie tytoniu oraz czas przystąpienia do badania. W badaniu tym średnie wartości stężeń selenu były wysokie zarówno wśród osób badanych, jak i wchodzących w skład grupy kontrolnej. Tylko u nieznacznego odsetka uczestników stwierdzono stężenie Se poniżej 80 µg/l. Nie znaleziono związku między stężeniem selenu w osoczu a ryzykiem wystąpienia zawału serca w zakresie badanych stężeń [46].

Z przeglądu powyższych prac nasuwa się wniosek, że w populacjach z większymi stężeniami selenu nie potwierdzono hipotezy o ochronnej roli tego pierwiastka przed wystąpieniem zawału serca. Natomiast tam, gdzie stężenia były małe, otrzymywano wyniki sugerujące taką rolę selenu.

Stężenie selenu we krwi populacji żyjącej w Polsce zależy od regionu zamieszkania. Najczęściej jednak wartości tego parametru są zbliżone do siebie i względnie małe (50–55 µg/L osocza), podobnie jak oszacowane spożycie tego pierwiastka (30–40 µg/dobę) [58]. Wskazuje to na jego potencjalny niedobór. Prawdopodobną przyczyną takiego stanu jest mała zawartość selenu w spożywanej diecie, złożonej głównie z lokalnie wyprodukowanych składników. Dotychczas nie opracowano szczegółowej mapy zawartości selenu w glebach całej Polski, ale wyniki – stosunkowo nielicznych prac poświęconych temu zagadnieniu – pozwalają przypuszczać, że gleby w naszym kraju są ubogie w ten pierwiastek. Ponadto udział przyswajalnych dla roślin postaci selenu w całkowitej jego zawartości w rodzimych glebach sięga zaledwie kilku procent, co świadczy o tym, że jest to pierwiastek trudno dostępny dla roślin [5].

Z tych powodów niektórzy autorzy od dawna sugerują konieczność rozważenia suplementowania populacji polskiej tabletkami zawierającymi związki selenu, jako element profilaktyki różnych chorób, w tym także chorób układu krążenia [65]. Należy jednak zachować w tym względzie

dużą ostrożność, ponieważ indeks terapeutyczny selenu jest bardzo wąski, a jednocześnie wciąż brakuje jednoznacznie pozytywnych wyników podobnych akcji przeprowadzonych w innych krajach.

3. KARDIOMIOPATIE ZWIĄZANE Z NIEDOBOREM SELENU

3.1. Choroba Keshan

Chorobę Keshan opisano po raz pierwszy już w 1907 r. Nazwa pochodzi od rejonu Keshan w prowincji Heilongjiang w Chinach, gdzie stężenie Se w glebach jest szczególnie małe. Małemu stężeniu selenu w środowisku towarzyszy drastycznie małe stężenie Se we krwi i we włosach mieszkańców tego rejonu. Badania epidemiologiczne potwierdziły występowanie choroby Keshan także w wielu innych miejscach Chin, w większości na terenach wiejskich, gdzie zwyczajnie żywieniowe miejscowej ludności są stosunkowo proste, a dieta mało zróżnicowana [8,27].

Na zachorowanie najbardziej narażone są dzieci (od chwili zaprzestania karmienia do 10 roku życia) oraz młode kobiety. Choroba atakuje głównie mięsień sercowy oraz – w mniejszym stopniu – mięśnie prążkowane. W obrazie anatomicznym obserwuje się rozstrzeń jam serca, a także liczne ogniska martwicze z różnym stopniem zwłóknienia. Powiększeniu ulega sylwetka serca. Inne objawy choroby to: zastoinowa niewydolność krążenia, zaburzenie rytmu mięśnia sercowego i upośledzenie jego kurczliwości, zakrzepy wewnątrz jam serca powodujące zatory, zmiany EKG odpowiadające niedokrwieniu [7,59]. Kliniczne objawy schorzenia obejmują – poza sercem – również inne narządy. Zalicza się do nich: przekrwienie wątroby, przerost krezki i powiększenie węzłów chłonnych, zmiany degeneracyjne przepony oraz zmiany w funkcjach zewnętrznych i wewnętrznych trzustki. Wyróżniono cztery kliniczne postaci choroby: ostrą, podostrą, przewlekłą i utajoną. Postać ostra jest obciążona złym rokowaniem – prowadzi najczęściej do nagłego zgonu, poprzedzonego nieświadomością serca, związaną ze wstrząsem kardiogennym i obrzękiem płuc [za: 26,59].

Uszkodzenia na poziomie komórkowym (kardiomiocytów i hepatocytów) są zainicjowane zaburzeniem struktury i funkcji błony mitochondrialnej oraz obniżeniem aktywności enzymów oddechowych (m.in. oksydazy cytochromu C i oksydazy bursztynianowej) [24]. Zaobserwowano również znaczący spadek płynności lipidów oraz obecność bezpostaciowych złożeń w mitochondriach komórek dotkniętych chorobą. Zmiany te były mniej nasilone u pacjentów z przewlekłym przebiegiem choroby, niż u tych z przebiegiem podoстрыm [61]. Bardzo często chorobie towarzyszy rozwój wola (80% przypadków u śmiertelnych ofiar choroby) i podwyższenie stężenia tyroksyny – w porównaniu z osobami zdrowymi [29]. Choroba wykazuje zmienność sezonową i roczną.

Patogeneza choroby nie jest dotychczas w pełni wyjaśniona, ale wyniki wielu badań wskazują na to, że niedobór selenu, często połączony z niedoborem witaminy E, stanowi czynnik środowiskowy, predysponujący do wy-

stąpienia choroby Keshan. Wśród innych czynników są wymieniane niedobory cynku lub molibdenu, albo intoksykacja barem lub ołowiem [10]. Warunkiem koniecznym jest jednak wystąpienie infekcji wywołującej stres oksydacyjny [59]. Hipotezę tę potwierdza wyizolowanie u chorych wirusa Cocksackie B4 (CVB4), oraz wyniki badań na zwierzętach, którym wszczepiano kardiotoksyczny szczep wirusa Cocksackie B3/20 (CVB3/20) lub łagodny szczep wirusa Cocksackie B3 (CVB3/0). U zwierząt z niedoborem selenu wirus CVB3/20 powodował znacznie rozleglejsze uszkodzenie mięśnia sercowego aniżeli w grupie zwierząt o prawidłowych zasobach selenu. Ponadto, wykazano wpływ swoistego niedoboru odżywczego (deficytu selenu) w ustroju gospodarza, na zmianę genomu wirusa CVB3/0 podczas jego replikacji, dzięki czemu wirus stawał się znacznie bardziej zjadliwy. Te odkrycia, o ile mogą być odniesione do człowieka, tłumaczą zmienność sezonową choroby [4,24].

Choroba Keshan była poważnym problemem w Chinach kilka dziesięcioleci temu. Dzięki poprawie warunków higienicznych i sanitarnych, mniejszemu uzależnieniu mieszkańców od lokalnie wytwarzanej żywności, oraz profilaktycznemu suplementowaniu związkami selenu¹, przypadki tej choroby zdarzają się obecnie coraz rzadziej – chociaż nadal istnieją wioski, w których przyjmuje ona rozmiary epidemii. Niekiedy choroba Keshan może przebiegać w postaci utajonej, a więc niemej klinicznie i dlatego niezdiagnozowanej poprawnie [10,15].

3.2. Inne kardiomiopatie występujące poza rejonem Keshan

Opisano przypadki wystąpienia kardiomiopatii rozstrzeniowej u osób żywionych pozajelitowo. Szacuje się, że osoby takie traciły każdego dnia kilkanaście mikrogramów Se, ponieważ standardowe preparaty, uzupełniające zasoby pierwiastków śladowych, zawierały stosunkowo niewielkie ilości selenu w dawce dobowej. Skutkiem tego, u pacjentów żywionych parenteralnie, z kardiomiopatią rozstrzeniową, stwierdzono znamienne mniejsze stężenie selenu w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi. Przypadki śmiertelne charakteryzowały się licznymi ogniskami zwłóknienia w sercu, przypominającymi te, które zaobserwowano u zwierząt z niedoborem selenu oraz u chorych na chorobę Keshan [39].

Rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej zaobserwowano np. w Japonii u 28-letniego pacjenta z chorobą Crohna, żywionego pozajelitowo, nieprzerwanie przez pięć lat. Objawy kardiomiopatii nasilały się aż do chwili dożylnego podania selenianu(IV) w dawce 100 µg Se/dobę. Stężenie selenu w osoczu, oraz stężenie selenu i aktywność GSHPx w krwinkach czerwonych uległy wówczas podwyższeniu, a objawy ustąpiły [31]. Podobne przypadki opisano również w wielu innych pracach [17,28,30,43,64].

Levy i wsp. stwierdzili objawy kardiomiopatii u pacjenta z chorobą Crohna, który po zabiegu operacyjnym żywiony był pozajelitowo przez niespełna trzy tygodnie i otrzymywał w tym okresie dobową dawkę selenu równą 32 µg [25].

¹ Wyniki badań Cermelli i wsp. sugerują, że udowodniony przez nich hamujący wpływ suplementacji selenianem(IV) na replikację wirusa Cocksackie, może odgrywać istotną rolę w zapobieganiu chorobie Keshan [5].

Objawy kardiomiopatii ustąpiły całkowicie po przeprowadzeniu leczenia selenianem(IV) w dawce 100 µg Se/dobę. Był to pierwszy zaobserwowany przypadek wystąpienia kardiomiopatii po krótkoterminowym żywieniu pozajelitowym.

Możliwość wystąpienia niedoboru selenu powinna być wzięta pod uwagę u wszystkich pacjentów żywionych pozajelitowo, nawet jeśli żywienie to stosowane jest tylko przez ograniczony okres. Stężenie selenu oraz aktywność peroksydazy glutationowej w osoczu powinny być kontrolowane podczas trwania terapii, a u pacjentów z bardzo niskimi wartościami tych parametrów powinno stosować się leczenie selenem [25].

U osób żywionych parenteralnie zauważono także dodatnią zależność między objętością frakcji wyrzutowej lewej komory, a stężeniem selenu w surowicy krwi. Ta obserwacja, potwierdzona wynikami badań na zwierzętach, wskazuje na korzystny wpływ zasobów selenowych na siłę skurczu mięśnia sercowego [40].

Natomiast w badaniach przeprowadzonych w Ameryce Łacińskiej, gdzie występują duże ilości selenu w środowisku przyrodniczym, nie znaleziono znamienych statystycznie różnic w stężeniach selenu w osoczu u pacjentów z kardiomiopatią w porównaniu z osobami zdrowymi [2, 9].

3.3. Kardiomiopatie u chorych zarażonych wirusem HIV

Niedobory selenu występują często u pacjentów zakażonych wirusem HIV, mogą się przyczyniać (oprócz wielu innych czynników) do powstania kardiomiopatii rozstrzeniowej w przebiegu zakażenia tym wirusem, zwłaszcza w okresach zaawansowania choroby [13]. Znamienny jest przypadek 5-letniego chłopca z wrodzoną infekcją HIV, u którego wystąpiły objawy kardiomiopatii. U chłopca stwierdzono tachykardię i pogorszenie funkcji skurczowych lewej komory. Stężenie selenu w surowicy wynosiło 29 µg/l (norma 90–170 µg/l). Dzięki suplementacji stężenie to zostało podniesione do wartości powyżej 100 µg/l po trzech tygodniach. Wraz ze zwiększeniem stężenia selenu we krwi poprawie uległy wszystkie parametry opisujące funkcję serca [19]. W stosunkowo krótkim czasie poprawę wartości wskaźnika funkcji skurczowej lewej komory (LVSF) uzyskano również u pacjentów z AIDS, cierpiących na kardiomiopatię, poprzez suplementowanie ich dużymi dawkami selenu [23].

3.4. Suplementacja selenem a zapobieganie kardiomiopatiom

Wprawdzie wielokrotnie już opisywano przypadki wyleczenia kardiomiopatii podawaniem selenu, odpowiedź na

suplementację w przypadku zaawansowanych zmian chorobowych nie jest do końca wyjaśniona [19]. W małej grupie pacjentów badanych przez Yanga i wsp., suplementacja Se nie miała wpływu na wyniki badań klinicznych, radiologicznych i elektrokardiograficznych u chorych z kardiomiopatią [61]. Natomiast Chen i wsp. wykazali poprawę parametrów kardiologicznych pacjentów i rokowanie, u pacjentów z chorobą Keshan, suplementowanych selenem [7]. Jak wspomniano wcześniej, La Font i wsp. wykazali poprawę funkcji serca u dorosłych pacjentów z AIDS po zastosowaniu suplementacji selenem [23]. Sprzeczne wyniki tych prac mogą odzwierciedlać różny przebieg procesów chorobowych. Zasadnym wydaje się pogląd, że poprawienie funkcjonowania serca jest możliwe we wczesnej fazie niedoboru selenu, natomiast po wystąpieniu klinicznych objawów choroby, uszkodzenie mięśnia sercowego może być tak duże, że nie rokuje już poprawy pod wpływem podania selenu [19,60].

4. Podsumowanie

Podsumowując, należy stwierdzić, że mimo wykonania wielu badań kliniczno-kontrolnych, kohortowych, wielośrodkowych, prospektywnych lub retrospektywnych, a także badań doświadczalnych, związek między małym stężeniem Se, a występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest dotychczas jednoznacznie ustalony. Wyniki przytoczonych prac sugerują istnienie wartości progowej zasobów selenowych pacjenta; ich zubożenie prowadzi do zwiększenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Jednak dane pochodzące z badań grup pacjentów, charakteryzujących się prawidłowymi zasobami selenowymi, nie potwierdzają tezy, że obniżenie poziomu selenu przyczynia się do chorobowości i umieralności z powodu incydentów wieńcowych. Ten paradoks można wytłumaczyć zakładając hipotetycznie, iż selen jest konieczny do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych, chroniących przed rozwojem miażdżycy i dlatego wpływ jego niedoboru jest widoczny tylko u ludzi z pierwotnie małym stężeniem tego pierwiastka.

Chociaż nie wykazano dotychczas w sposób przekonywający, że suplementowanie selenem skutecznie zapobiega rozwojowi powikłań miażdżycy [33,50], to trudno jednak zignorować rolę, jaką niedobór Se może odgrywać w rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej na terenach chronicznego niedoboru selenu, u pacjentów przewlekle żywionych pozajelitowo, oraz u chorych z AIDS.

Podziękowanie

Autorzy wyrażają wdzięczność prof. dr hab. Stefanowi Chłopickiemu z Zakładu Farmakologii Doświadczalnej CMUJ za cenne konsultacje podczas pracy nad tym artykułem.

Piśmiennictwo

- [1] Altekin E., Coker C., Sisman A.R., Onvural B., Kuralay F., Kirimli O.: The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2005; 18: 235–242
- [2] Ansari A.A., Fett J.D., Carraway R.E., Mayne A.E., Onlamoon N., Sundstrom J.B.: Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2002; 23: 301–324

- [3] Beaglehole R., Jackson R., Watkinson J., Scragg R., Yee R.L.: Decreased blood selenium and risk of myocardial infarction. *Int. J. Epidemiol.*, 1990; 19: 918–922

- [4] Beck M.A., Handy J., Levander O.A.: Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol.*, 2004; 12: 417–423

- [5] Borowska K.: Selen ogółem i ekstrahowany DTPA w wybranych profilach czarnych ziem kujawskich. W: Materiały sympozjum: Analiza związków selenu i analiza leków, Warszawa, 1996, 15–16
- [6] Cermelli C., Vinceti M., Scaltriti E., Bazzani E., Beretti F., Vivoli G., Portolani M.: Selenite inhibition of Coxsackie virus B5 replication: implications on the etiology of Keshan disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2002; 16: 41–46
- [7] Chen X.S., Yang G.Q., Chen J.S.: Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biol. Trace. Element Res.*, 1980; 2: 91–107
- [8] Cheng T.O.: Selenium deficiency and cardiomyopathy. *J. R. Soc. Med.*, 2002; 95: 219–220
- [9] da Cunha S., Albanesi Filho F.M., da Cunha Bastos V.L., Antelo D.S., Souza M.M.: Thiamin, selenium, and copper levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy taking diuretics. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2002; 79: 454–465
- [10] de Lorgeil M., Salen P.: Selenium and chronic heart failure. *Circulation*, 2000; 101: E74
- [11] Ellis N., Lloyd B., Lloyd R., Clayton B.: Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. *J. Clin. Pathol.*, 1984; 37: 200–206
- [12] Favier A.: Selenium metabolism. W: *Selenium in Medicine and Biology*, red.: J. Néve, A. Favier. Walter de Gruyter & Co, Berlin/New York, 1988; 29–50
- [13] Harmon W.G., Dadlani G.H., Fisher S.D., Lipshultz S.E.: Myocardial and pericardial disease in HIV. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2002; 4: 497–509
- [14] Hasselmark L., Malmgren R., Zetterström O., Unge G.: Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy*, 1993; 48: 30–36
- [15] Johnson C.C., Ge X., Green K.A., Liu X.: Selenium distribution in the local environment of selected villages of the Keshan Disease belt, Zhangjiakou District, Hebei Province, People's Republic of China. *App. Geochem.*, 2000; 15: 385–401
- [16] Jossa F., Trevisan M., Krogh V., Farinara E., Giumetti D., Fusco G., Galasso R., Panico S., Frascatore S., Mellone C., Mancini M.: Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis*, 1991; 87: 129–134
- [17] Kanekura T., Yotsumoto S., Maeno N., Kamenosono A., Saruwatari H., Uchino Y., Mera Y., Kanzaki T.: Selenium deficiency: report of a case. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005; 30: 346–348
- [18] Kardinaal A.F., Kok F.J., Kohlmeier L., Martin-Moreno J.M., Ringstad J., Gomez-Aracena J., Mazaev V.P., Thamm M., Martin B.C., Aro A., Kark J.D., Delgado-Rodriguez M., Riemersma R.A., van't Veer P., Huttunen J.K.: Association between toenail selenium and risk of acute myocardial infarction in European men. The EURAMIC study. *European Antioxidant Myocardial Infarction and Breast Cancer. Am. J. Epidemiol.*, 1997; 145: 373–379
- [19] Kavanaugh-McHugh A.L., Ruff A., Perlman E., Hutton N., Modlin J., Rowe S.: Selenium deficiency and cardiomyopathy in acquired immunodeficiency syndrome. *J. Parenter. Enter. Nutr.*, 1991; 15: 347–349
- [20] Köhrle J., Brigelius-Flohe R., Bock A., Gartner R., Meyer O., Flohe L.: Selenium in biology: facts and medical perspectives. *Biol. Chem.*, 2000; 381: 849–864
- [21] Kok F.J., Hofman A., Witteman J.C., de Bruijn A.M., Kruysen D.H., de Bruin M., Valkenburg H.A.: Decreased selenium levels in acute myocardial infarction. *JAMA*, 1989; 261: 1161–1164
- [22] Kok F.J., van Poppel G., Melse J., Verheul E., Schouten E.G., Kruysen D.H., Hofman A.: Do antioxidants and polyunsaturated fatty acids have a combined association with coronary atherosclerosis? *Atherosclerosis*, 1991; 86: 85–90
- [23] La Font A., Zarro J.F., Chappuis P.: Are cardiomyopathies in acquired immunodeficiency syndrome dependent on selenium deficiency? *Circulation*, 1988; 78: 375
- [24] Levander O.A., Beck M.A.: Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from Coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 56: 5–21
- [25] Levy J.B., Jones H.W., Gordon A.C.: Selenium deficiency, reversible cardiomyopathy and short term intravenous feeding. *Postgrad. Med. J.*, 1994; 70: 235–236
- [26] Litov R.E., Combs G.F.: Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*, 1991; 87: 339–351
- [27] Liu Y., Chiba M., Inaba Y., Kondo M.: Keshan disease – a review from the aspect of history and etiology. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 2002; 56: 641–648
- [28] Lockitch G., Taylor G.P., Wong L.T., Davidson A.G., Dison P.J., Riddell D., Massing B.: Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a Caucasian adolescent. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990; 52: 572–577
- [29] Ma T., Guo J., Wang F.: The epidemiology of iodine-deficiency diseases in China. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993; 57(Suppl.2): 264S–266S
- [30] Marcus R.W.: Myopathy and cardiomyopathy associated with selenium deficiency: case report, literature review, and hypothesis. *Md. Med. J.*, 1993; 42: 669–674
- [31] Matsusue S., Kashiwara S., Tomonaga G.: Selenium deficiency and cardiomyopathy in a patient on long-term parenteral nutrition. *Nippon Gekai Zasshi*, 1987; 88: 483–488
- [32] Moore J.A., Noiva R., Wells I.C.: Selenium concentration in plasma of patients with arteriographically defined coronary arteriosclerosis. *Clin. Chem.*, 1984; 30: 1171–1173
- [33] Nagyova A., Krajcovicova-Kudlackova M., Horska A., Smolkova B., Blazicek P., Raslova K., Collins A., Dusinska M.: Lipid peroxidation in men after dietary supplementation with a mixture of antioxidant nutrients. *Bratisl. Lek. Listy*, 2004; 105: 277–280
- [34] Navarro-Alarcon M., Lopez-Martinez M.C.: Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci. Total Environ.*, 2000; 249: 347–371
- [35] Néve J.: New approaches to assess selenium status and requirement. *Nutr. Rev.*, 2000; 58: 363–369
- [36] Nichol C., Herdman J., Sattar N., O'Dwyer P.J., O'Reilly D.St.J., Littlejohn D., Fell G.: Changes in the concentrations of plasma selenium and selenoproteins after minor elective surgery: further evidence for a negative acute phase response? *Clin. Chem.*, 1998; 44: 1764–1766
- [37] Nojiri S., Daida H., Mokuno H., Iwama Y., Mae K., Ushio F., Ueki T.: Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. *Jpn. Heart J.*, 2001; 42: 677–690
- [38] Orzechowska-Pawilojć A., Lewczuk A., Sworczak K.: Wpływ hormonów tarczycy na poziom homocysteiny w aspekcie ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. *Endokrynol. Pol.*, 2005; 56: 194–202
- [39] Oster O., Prellwitz W.: Selenium and cardiovascular disease. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1990; 24: 91–103
- [40] Oster O., Prellwitz W., Kasper W., Meinertz T.: Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin. Chim. Acta*, 1983; 128: 125–132
- [41] Pietinen P., Vartiainen E., Seppanen R., Aro A., Puska P.: Changes in diet in Finland from 1972 to 1992: impact on coronary heart disease risk. *Prev. Med.*, 1996; 25: 243–250
- [42] Poltronieri R., Cevese A., Sbarbati A.: Protective effect of selenium in cardiac ischemia and reperfusion. *Cardioscience*, 1992; 3: 155–160
- [43] Quercia R.A., Korn S., O'Neill D., Dougherty J.E., Ludwig M., Schweizer R., Sigman R.: Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient receiving long-term home parenteral nutrition. *Clin. Pharm.*, 1984; 3: 531–535
- [44] Roveri A., Maiorino M., Ursini F.: Enzymatic and immunological measurements of soluble and membrane-bound phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.*, 1994; 233: 202–212
- [45] Salonen J.T., Alfthan G., Huttunen J.K., Pikkariainen J., Puska P.: Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet*, 1982; 24: 175–179
- [46] Salvini S., Hennekens C.H., Morris J.S., Willet W.C., Stampfer M.J.: Plasma levels of the antioxidant selenium and the risk of myocardial infarction among U.S. physicians. *Am. J. Cardiol.*, 1995; 76: 1218–1221
- [47] Sataar N., Fell G.S., Harrison I., Ha T., O'Reilly D.: Are the low concentrations of plasma Se observed in some severely ill patients due to the acute phase response to inflammation, injury and sepsis? W: *The Sixth International Symposium on Selenium in Biology and Medicine*, Beijing, China. Program and Abstract Book, 1996; 80
- [48] Sies H., Sharov V.S., Klotz L.O., Briviba K.: Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 27812–27817
- [49] Skoczyska A.: Udział wolnych rodników w patogenezie miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. W: *Przeciwnitleniacze w żywności: aspekty zdrowotne, technologiczne, analityczne i molekularne*, red.: W. Grajek. WNT, Warszawa 2006, (w druku)

- [50] Stranges S., Marshall J.R., Trevisan M., Natarajan R., Donahue R.P., Combs G.F., Farinaro E., Clark L.C., Reid M.E.: Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163: 694–699
- [51] Suadicani P., Hein H.O., Gyntelberg F.: Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis*, 1992; 96: 33–42
- [52] Tang R., Liu H., Wang T., Huang K.: Mechanisms of selenium inhibition of cell apoptosis induced by oxysterols in rat vascular smooth muscle cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2005; 441: 16–24
- [53] Tanguy S., Boucher F., Besse S., Ducros V., Favier A., de Leiris J.: Trace elements and cardioprotection: increasing endogenous glutathione peroxidase activity by oral selenium supplementation in rats limits reperfusion-induced arrhythmias. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 1998; 12: 28–38
- [54] Thomas J.P., Maiorino M., Ursini F., Girotti A.W.: Protective action of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase against membrane-damaging lipid peroxidation. In situ reduction of phospholipid and cholesterol hydroperoxides. *J. Biol. Chem.*, 1990; 265: 454–461
- [55] Toufektsian M.C., Boucher F., Pucheu S., Tanguy S., Ribuot C., Sanou D., Tresallet N., de Leiris J.: Effects of selenium deficiency on the response of cardiac tissue to ischemia and reperfusion. *Toxicology*, 2000; 148: 125–132
- [56] Virtamo J., Valkeila E., Alfthan G., Punsar S., Huttunen J.K., Karvonen M.J.: Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am. J. Epidemiol.*, 1985; 122, 276–282
- [57] Vitoux D., Forceville X., Gauzit R., Lahilaire P., Combes A., Chappuis P.: Low plasma selenium in patients admitted in an intensive care unit is related to systemic inflammatory response syndrome and sepsis. W: *Therapeutic Uses of Trace Elements*, red.: J. Néve, P. Chappuis, M. Lamand. Plenum Press, New York, 1996, 127–131
- [58] Wasowicz W., Gromadzinska J., Rydzynski K., Tomczak J.: Selenium status of low-selenium area residents: Polish experience. *Toxicol. Lett.*, 2003; 137: 95–101
- [59] Xia Y.: Keshan disease and selenium status of populations in China. W: *Selenium in Biology and Medicine*, red.: R.F. Burk. Springer-Verlag, New York, 1994; 181–196
- [60] Xu G.L., Wang S., Gu B.Q., Yang Y., Song H., Xue W., Liang W., Zhang P.: Further investigation on the role of selenium deficiency in the etiopathogenesis of Keshan disease. W: *The Sixth International Symposium on Selenium in Biology and Medicine*, Beijing, China. Program and Abstract Book, 1996; 76
- [61] Yang G.Q., Ge K.Y., Chen J.S., Chen X.S.: Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of human. *World Rev. Nutr. Diet.*, 1988; 55: 98–152
- [62] Yegin A., Yegin H., Aliciguzel Y., Deger N., Semiz E.: Erythrocyte selenium – glutathione peroxidase activity is lower in patients with coronary atherosclerosis. *Jpn. Heart J.*, 1997; 38: 793–798
- [63] Yoshizawa K., Ascherio A., Morris J.S., Stampfer M.J., Giovannucci E., Baskett C.K., Willett W.C., Rimm E.B.: Prospective study of selenium levels in toenails and risk of coronary heart disease in men. *Am. J. Epidemiol.*, 2003; 158: 852–860
- [64] Yusuf S.W., Rehman Q., Casscells W.: Cardiomyopathy in association with selenium deficiency: a case report. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2002; 26: 63–66
- [65] Zachara B.A., Wasowicz W.: Stężenie seleniu w składowych częściach krwi subpopulacji polskiej na tle innych krajów. W: *Arsen i Selen w Środowisku; Problemy Ekologiczne i Metodyczne*. Zeszyty Naukowe 8, red.: A. Kabata-Pendias. Polska Akademia Nauk, Warszawa, 1994, 157–166